

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/83203>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-08 and may be subject to change.

# Neuropathologie & Neuro-oncologie: mmm...

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. PIETER WESSELING

Radboud Universiteit Nijmegen



## INAUGURELE REDE

PROF. DR. PIETER WESSELING



Hoewel gliomen, de meest frequente gezwellen van de hersenen zelf, relatief weinig voorkomen, vormen ze een groot probleem. De meeste gliomen zijn zeer agressief en tot nu toe ongeneeslijk, omdat de tumorcellen als guerrillastrijders diep het hersenweefsel binnendringen. Gebruikelijke behandelingen (zoals radio-

therapie en chemotherapie) slagen er onvoldoende in om dergelijke cellen uit te schakelen zonder het hersenweefsel ernstig te beschadigen. Eén van de doelen van prof. dr. Pieter Wesseling, die al jaren leiding geeft aan hersentumoronderzoek, is om de karakteristieken van deze infiltrerende glioomcellen beter in kaart te brengen om vervolgens een meer gerichte ('search & destroy') behandeling te kunnen ontwikkelen.

Prof. dr. Pieter Wesseling (Smilde, 1959) is neuropatholoog in het UMC St Radboud. Sinds 1 juni 2008 is hij aangesteld als hoogleraar Neuropathologie, in het bijzonder van neuro-oncologische aandoeningen. Zijn opdracht is om wetenschappelijk onderzoek en diagnostiek van hersentumoren verder te ontwikkelen.

NEUROPATHOLOGIE & NEURO-ONCOLOGIE: MMM...



## **Neuropathologie & Neuro-oncologie: mmm...**

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Neuropathologie, in het bijzonder van neuro-oncologische aandoeningen aan het UMC St Radboud/de Radboud Universiteit Nijmegen op donderdag 18 december 2008*

**door Prof. dr. Pieter Wesseling**

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen

Fotografie omslag: Bert Beelen

Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN 978-90-814260-1-5

© Prof. dr. Pieter Wesseling, Nijmegen, 2009

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Goedemiddag en welkom!*

Vanuit heel verschillende hoeken heb ik (vast heel goedbedoelde) adviezen gekregen over hoe ik deze oratie moest aanpakken.

Ik noem er een paar:

- De rector magnificus: 't Moet wel een goed wetenschappelijk verhaal zijn'
- Een collega medisch-specialist: 'Zorg dat je kunt vlammen'
- Mijn oudste zoon Michiel: 'Als je mij maar niet noemt'
- Nanda, mijn geliefde vrouw: 'Niet te veel grappen vertellen'
- De Bijbel, en wel Spreuken 10:14 (Nieuwe Bijbelvertaling):  
'Een wijze loopt niet met zijn kennis te koop,  
het gebazel van een dwaas leidt tot een ramp'

Al die adviezen houd ik in gedachten. Mijn plan is om in deze rede uit te leggen wat mij bezielt op het gebied waarmee ik me al bijna 25 jaar beroepshalve bezighoud.

Ik begrijp dat het voor sommigen even slikken was toen ze de titel van deze rede voor het eerst zagen. Een enkeling vreesde dat de academische waardigheid in het geding was. Anderen dachten bij 'mmm...' direct aan iets lekkers. Zo ook mijn zeer gewaardeerde collega-neuropatholoog prof. dr. Martin Lammens, als Vlaming toch sowieso wat meer van het Bourgondische type. Weer anderen, waaronder mijn andere zeer gewaardeerde collega-neuropatholoog maar dan 'van Duitschen bloed' Dr. Benno Küsters, hadden meer de idee dat 'mmm...' iets bedenkelijks moest uitdrukken. Er gaat evenwel een wereld schuil achter dit deel van de titel, daar kom ik zo uitgebreid op terug. Daarvoor wil ik het eerste deel van de titel, dat is 'Neuropathologie en Neuro-oncologie', wat meer cachet geven. Gedurende mijn voordracht zal het accent verschuiven van diagnostiek naar wetenschappelijk onderzoek. Tussen de 'bedrijven' door zal ik nog wat beschouwende intermezzo's inlassen.

#### NEUROPATHOLOGIE

Neuropathologie is de medische discipline die zich bezig houdt met ziekten van hersenen, ruggenmerg, zenuwen en spieren. Neuropathologen zijn medisch specialisten die meestal eerst zijn opgeleid als klinisch-patholoog en zich vervolgens hebben bekwaamd in de neuropathologie. Net als pathologen werken neuropathologen vooral 'achter de schermen' en vervullen zij een heel belangrijke rol bij het stellen van diagnoses. Met de komst van het microscoop is de pathologie een heel belangrijke tak van de geneeskunde geworden. Door middel van microscopisch onderzoek kunnen namelijk kenmerken van weefsels en cellen worden vastgesteld die leiden tot een specifieke diagnose. Bij veel aandoeningen kan pas op basis van zo'n door de (neuro)patholoog gestelde diagnose een goed behandelplan worden opgesteld.



Neuropathologie is aan één kant een heel specialistisch, maar aan de andere kant ook een heel divers vak. Als neuropathologen hebben we volop te maken met vaatziekten (bijvoorbeeld beroerte), ontstekingsziekten (bijvoorbeeld hersenvliesontsteking), neurodegeneratieve ziekten (bijvoorbeeld Alzheimer dementie, ziekte van Parkinson), aangeboren afwijkingen, stofwisselingsziekten, tumoren. Ik heb me in de loop van de tijd in het UMC St Radboud vooral toegelegd op diagnostiek en wetenschappelijk onderzoek van en onderwijs over gezwellen/tumoren van het centrale zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg).

#### NEURO-ONCOLOGIE

Neuro-oncologie is de leer van de tumoren van het zenuwstelsel. In de loop van dit verhaal beperk ik me tot bespreking van enkele tumoren van de hersenen. Ik wil graag op dit moment al heel duidelijk maken dat ik me drommels goed realiseer dat 'een hersentumor' niet los bestaat, maar dat het gaat om een patiënt met een hersentumor. Wel heeft de neuropatholoog vanwege de precieze aard van de werkzaamheden wat meer afstand tot de patiënten dan de meeste behandelende artsen.

Hersentumoren komen in vergelijking met kanker van bijvoorbeeld borst, long, darm en prostaat relatief weinig frequent voor. Iemand zou zich kunnen afvragen waarom ik me dan wilde specialiseren op het gebied van hersentumoren. Laat ik u dit zeggen: voor veel patiënten die een hersentumor krijgen is dit vroeger of later een ramp, onder andere omdat (anders dan bij veel andere tumoren) er maar weinig speelruimte is bij het chirurgisch of radiotherapeutisch behandelen van de tumoren en er nog weinig kruit tegen deze gezwellen gewassen is. Hierdoor, en omdat hersentumoren zich relatief vaak al op kinderleeftijd voordoen, geldt dat het aantal levensjaren dat een patiënt met een hersentumor 'inlevert' gemiddeld het hoogst is van alle kwaadaardige tumoren. Vanuit dat perspectief is er alle reden om meer tijd, geld en menskracht te besteden aan onderzoek van hersentumoren. Inmiddels worden in Nederland vanuit kringen direct rond patiënten met een hersentumor dan ook diverse initiatieven ontplooid om dergelijk onderzoek te stimuleren (bijvoorbeeld Stichting Go for Mont Ventoux, Stichting strophersentumoren).

Van groot belang is te bedenken dat de ene hersentumor de andere niet is. Hersentumoren verschillen erg in agressiviteit en in gevoeligheid voor behandeling. De prognose verschilt dus ook enorm van patiënt tot patiënt. Ik zal zo heel kort enkele grote categorieën van hersentumoren bespreken en me vervolgens beperken tot het meest frequente type, het zogenaamde glioom.

#### MORFOLOGIE

We zijn daarmee aangekomen bij de eerste 'm' in de titel, die staat voor 'morfologie'. Pathologie is van oudsher een specialisme waarbij beelden worden geïnterpreteerd, met andere woorden: een vak met een sterk morfologisch karakter. In de loop van de afgelo-

pen honderd jaar is, op basis van vooral microscopisch onderzoek, een steeds meer verfijnde indeling van hersentumoren opgesteld. Enerzijds kunnen deze tumoren uit het hersenweefsel zelf of uit direct omgevende structuren ontstaan (zogenaamde primaire tumoren), vaak ook betreft het uitzaaïngen in of rond de hersenen van gezwellen elders in het lichaam (zogenaamde secundaire of metastatische tumoren).

Op basis van het herkennen van type en agressiviteit van een hersentumor door middel van pathologisch onderzoek kan een patiënt beter worden voorgelicht over wat hem/haar in grote lijnen te wachten staat en welke behandeling het best kan worden toegepast. Laten we eens kijken naar de twee meest frequente primaire hersentumoren, het meningeoom en het glioom. Het meningeoom is een tumor die uitgaat van de hersenvliezen. Deze vliezen, dus ook gezwellen die daarin ontstaan, bevinden zich vooral aan het oppervlak van de hersenen, tussen de schedel en het eigenlijk hersenweefsel in. Vaak liggen meningeomen dus oppervlakkig, meestal groeien ze bovendien maar langzaam en infiltreren ze niet in het hersenweefsel. Als de patiënt echt problemen krijgt van zo'n tumor kan de neurochirurg deze vaak goed verwijderen en hoeft de patiënt er helemaal geen last meer van te hebben.

Heel anders ligt dat bij gliomen. Dit zijn tumoren die uitgaan van het steunweefsel, het gliaweefsel van de hersenen zelf. Anders dan andere tumoren tonen de meeste gliomen diffuus infiltratieve groei in de hersenen. Hierbij groeien individuele of kleine groepjes van tumorcellen over grote afstand in het oorspronkelijke hersenweefsel. Deze groei maakt dat gliomen eigenlijk nooit geheel door de neurochirurg zijn te verwijderen. Gliomen zijn er 'in soorten en maten', variërend van weinig tot zeer agressief. Helaas zijn de meeste gliomen van het meest agressieve type, deze noemen we glioblastomen. Voor glioblastomen is nog geen heel effectieve behandeling beschikbaar. Andere gliomen (bijvoorbeeld oligodendrogliomen) zijn minder agressief, maar niet altijd goed te onderscheiden van de glioblastomen omdat de morfologische criteria voor het vaststellen van de precieze aard van gliomen niet eenduidig zijn. Dit leidt er helaas toe dat er nogal wat variatie bestaat in de precieze typering en gradering van gliomen door de (neuro)patholoog.

Er is dus ruimte voor belangrijke verbetering van de morfologische diagnostiek van gliomen. Dergelijke verbetering kan pas worden bereikt als voldoende systematisch onderzocht wordt hoe bepaalde morfologische kenmerken gerelateerd zijn aan bijvoorbeeld radiologische karakteristieken van de tumor en het beloop bij goed gedocumenteerde patiënten. Tegen die achtergrond ben ik, onder andere gefinancierd door de Europese Unie, volop bezig om in grote internationale studies het hersentumorweefsel van honderden patiënten uit centra in Europa en Zuid-Amerika zorgvuldig na te kijken. Daar wil ik, in nauwe samenwerking met mijn goede collega en vriend prof. Max Kros uit Rotterdam, mee doorgaan met als doel om te komen tot aanscherping van diagnostische criteria en tot een classificatie die beter aansluit op de informatie uit andere (dat wil zeggen niet-morfologische) onderzoeken.

Korthedshalve kunnen mijn ambities op het gebied van morfologisch onderzoek van hersentumoren zo worden samengevat: ik wil door middel van top-morfologisch onderzoek criteria aanscherpen, entiteiten beter leren afbakenen en optimale integratie bereiken tussen informatie uit zulk morfologisch onderzoek en die uit andere 'diagnostische lagen'.

*Intermezzo:*

Morfologisch onderzoek levert, indien dit wordt gecombineerd met voldoende kennis en ervaring, vaak heel veel informatie op. Zo zal men in een serie plaatjes van bijvoorbeeld een chirurg, een ambtenaar, een automonteur en een hooligan al snel de hooligan aanwijzen als de meest agressieve persoon. Echter, veel vragen zijn op basis van morfologisch onderzoek niet zomaar te beantwoorden. Zo is het lastig om te voorspellen hoe intelligent een persoon is op basis van zijn foto. Andere dan morfologische testen zijn dan noodzakelijk zijn om zulke andere aspecten in kaart te brengen.

MOLECULAIR

Dat brengt ons bij de tweede 'm' in de titel, deze staat voor 'moleculair'. Het blijkt dat moleculaire (genetische) afwijkingen ten grondslag liggen aan tumorgroei. Hiermee wordt bedoeld dat er fouten zijn opgetreden in de (aansturing van) chromosomen. In geval van kanker zijn die fouten van dien aard dat een cel in het lichaam als het ware op hol slaat. Zo'n foute cel stoort zich minder of niet meer aan normale grenzen (infiltrert bijvoorbeeld in lichaamsdelen waar hij niet thuis hoort) en begint zich op ongepaste wijze te vermenigvuldigen. Als dit laatste een bepaalde grens heeft overschreden, leidt dit tot een merkbaar gezwel, een tumor.

De precieze aard van de moleculaire afwijkingen verschilt erg van gezwel tot gezwel. Het bepalen van de moleculaire afwijkingen in een tumor kan heel veel aanvullende informatie verschaffen over aard en agressiviteit van de tumor. Daarnaast bestaan steeds meer geneesmiddelen die heel specifiek ingrijpen op de precieze moleculaire defecten in een (tumor)cel. Inmiddels is het voor sommige tumoren al mogelijk patiënten op die manier heel specifiek, op maat gesneden te behandelen.

Er is evenwel op dit gebied nog heel veel werk te doen. Zo kost het veel geld en moeite om dit soort moleculaire diagnostiek toegepast te krijgen in de patiëntenzorg. De tests die hiervoor gebruikt worden moeten natuurlijk heel betrouwbaar zijn, en liefst niet duur en niet complex. In Nijmegen hebben daarom dr. Judith Jeuken, drs. Sandra Boots-Sprenger en in de loop van de tijd nog een heel aantal andere medewerkers, samen met mij de schouders gezet onder het verder ontwikkelen en uittesten van een moleculaire test die afgekort MLPA heet. Dit heeft er in de afgelopen jaren toe geleid dat we, mede gefinancierd door de ziektekostenverzekeraars, in Nijmegen relatief snel bij elke patiënt met een diffuus glioom belangrijke moleculaire markers konden bepalen.

Een voorbeeld van zo'n marker is het gecombineerde verlies van de korte arm van chromosoom 1 (-1p) en de lange arm van chromosoom 19 (-19q). Dergelijk verlies wordt vooral gevonden in oligodendrogliomen en helpt daarmee soms in twijfelgevallen de diagnose te stellen. Daarnaast hebben patiënten met een (oligodendro)gliale hersentumor waarin 1p/19q-verlies wordt aangetoond gemiddeld een betere prognose en lijkt zo'n tumor gevoeliger voor therapie (prognostische respectievelijk predictieve betekenis van de moleculaire marker). Echter, soms komt 1p/19q-verlies ook voor in tumoren die door de (neuro)patholoog absoluut niet herkend worden als oligodendroglioom.

Een belangrijke uitdaging voor de nabije toekomst is om de morfologische en moleculaire informatie over (gliale) hersentumoren te integreren in een vernieuwde classificatie die beter voldoet in de klinische praktijk. Wat mij betreft verdient hier een vrijzinnige in plaats van orthodoxe benadering de voorkeur. Met andere woorden: we moeten bereid zijn om de op morfologische karakteristieken gebaseerde classificatie van tumoren te nuanceren of zelfs los te laten als moleculaire informatie daartoe volop aanleiding geeft. Ook hier geldt: onderzoek alle dingen en behoud het goede. Intussen zou het heel kortzichtig zijn om te denken dat de morfologische diagnostiek zijn langste tijd heeft gehad. Immers, het microscopisch beeld van een tumor kan gezien worden als het eindresultaat van een complexe interactie van duizenden moleculaire factoren, en morfologisch onderzoek levert op relatief snelle en goedkope wijze een goed tot heel goed idee over aard en agressiviteit van de (hersentumor).

Kort en krachtig kunnen mijn ambities op het gebied van moleculair onderzoek van hersentumoren zo worden samengevat: het ontdekken van nieuwe relevante moleculaire markers, het optimaal (effectief & efficient) implementeren van deze kennis in de praktijk, het daardoor verbeteren van de classificatie van hersentumoren en het ontwikkelen van minimaal invasieve moleculaire tests voor diagnostiek van gliomen.

#### *Intermezzo:*

De patholoog is als weefselspecialist bij uitstek kandidaat om zo'n nieuwe morfologische & moleculaire ('m&m') diagnostiek setting vorm te geven. Daarvoor is wel nodig dat nieuwe generaties pathologen niet alleen een gedegen morfologische, maar ook moleculaire scholing krijgen. In dat verband valt te overwegen om de patholoog van de toekomst ook te rekruteren uit de studierichting Technische Geneeskunde zoals die aan de Universiteit Twente wordt vormgegeven. Intussen is het nu al hoognodig dat voor het stellen van een definitieve diagnose van een hersentumor in een multidisciplinaire setting alle relevante (diagnostische) informatie wordt samengebracht en meegewogen bij het eindoordeel.

## MULTIDISCIPLINAIR

We zijn inmiddels aangekomen bij de derde 'm' in de titel, deze staat voor 'multidisciplinair'. Waar vroeger de patholoog nogal eens als een solist optrad is hij/zij nu, als het goed is, steeds meer in een multidisciplinaire setting ingebed. Maar ook bij veel wetenschappelijk onderzoek aan hersentumoren is een multidisciplinaire aanpak heel hard nodig. Ik kan dat illustreren aan de hand van mijn eigen loopbaan.

In de jaren negentig van de vorige eeuw heb ik promotieonderzoek verricht naar vorming van nieuwe bloedvaatjes (= angiogenese) in gliale hersentumoren. Dit betrof vooral morfologisch onderzoek dat goed binnen een afdeling Pathologie kon worden uitgevoerd. De belangrijkste conclusie was in 1997 dat niet zomaar mocht worden aangenomen dat diffuse gliomen goed bestreden kunnen worden met anti-angiogene therapie, met name omdat niet vaststaat dat de opvallende bloedvaten in deze tumoren veel bijdragen aan de voeding van het tumorweefsel en, wellicht nog belangrijker, omdat in grote gebieden van deze tumoren nauwelijks of geen angiogenese optreedt. Op zichzelf was dit nuttig onderzoek, en helaas blijkt nu meer en meer dat mijn scepsis van ruim tien jaar geleden terecht was. Dit betekent intussen dat nieuwe wegen moeten worden geëxploreerd om diffuse gliomen succesvoller te behandelen.

Het is zinvol om in dat verband nog eens onder de loep te nemen wat er nu precies gebeurt bij migratie van glioomcellen in hersenweefsel. Daartoe ben ik, mede door een omvangrijke persoonlijke beurs van de KWF Kankerbestrijding, in staat gesteld. In veel opzichten vertonen migrerende glioom-cellen gelijkenis met guerillastrijders: de glioomcellen infiltreren individueel of in kleine groepjes in het hersenweefsel en misbruiken al bestaande bloedvaten voor hun voedselvoorziening; het invasieve front van de tumor is slecht in beeld te brengen; conventionele behandeling slaat te weinig aan en/of geeft te veel 'collateral damage'; er lijkt daarom een 'search & destroy'-benadering nodig om deze cellen uit te schakelen.

In Nijmegen hebben we unieke diermodellen ontwikkeld voor het bestuderen van de diffuse groeiwijze van glioom. Deze modellen zijn gemaakt door, met goedkeuring van de betreffende patiënten, een stukje van het glioom op een bepaalde manier in de hersenen van een muisje in te brengen. De tumoren tonen vervolgens in die muizenhersentjes precies dezelfde groei als bij de mens. Met deze modellen hebben dr. William Leenders, dr. Judith Jeuken, prof. Arend Heerschap en anderen samen met mij de afgelopen vier jaar al een aantal therapeutische en radiologische studies gedaan die hebben geresulteerd in een proefschrift dat drs. An Claes volgens plan in de eerste helft van 2009 zal verdedigen.

Duidelijk is inmiddels dat het voor het verder ontrafelen en attaqueren van de complexe migratiemechanismen van glioomcellen nodig is om intensief, multidisciplinair samen te werken met zowel collega's die meer basaal wetenschappelijk georiënteerd zijn als met hen die bij uitstek in staat zijn een vertaalslag te maken naar de klini-

sche praktijk. Ik ben blij dat er in 'het Nijmeegse' de afgelopen jaren een veel bredere belangstelling is ontstaan voor het grote probleem van diffuse groei van gliomen. Ik ben ervan overtuigd dat dit soort multidisciplinaire inspanningen de aangewezen weg zijn om uiteindelijk de strijd te winnen van de 'gliale guerillastrijders'.

Mijn ambitie in dit opzicht is om in multidisciplinair verband de 'Achilleshiel' van diffus infiltratieve glioom cellen bloot te leggen en aan te pakken; meer concreet wil ik daarbij de mechanismen (helpen) ontrafelen die diffuse glioma groei bepalen, zo aangrijpingspunten vinden voor therapeutische interventie, vervolgens preklinisch zulke 'migratiegerichte' behandelingen uittesten en ten slotte deze bevindingen vertalen naar de klinische praktijk.

#### *Intermezzo:*

Aan het eind van het meer inhoudelijke deel van mijn oratie gekomen wil ik nog even stil staan bij de vraag: wat drijft eigenlijk de wetenschapper? Is een wetenschappelijke publicatie bijvoorbeeld te beschouwen als een gesublimeerde vorm van graffiti? Er is relatief weinig over deze materie bekend. Ik kan me voorstellen dat er sprake is van een combinatie van nieuwsgierigheid, naastenliefde en naijver, waarbij de verhouding tussen deze componenten van persoon tot persoon zal verschillen. Daarnaast lenen sommige wetenschapsgebieden zich waarschijnlijk wat meer voor bijvoorbeeld de naastenliefdecomponent dan andere. Misschien is het goed om van tijd tot tijd eigen en andermans 'drijfveren' eens tegen het licht te houden? Overigens is in dit verband (en niet alleen voor de arts-onderzoeker) veel wijsheid te halen uit de Eed van Hippocrates. Nog mooier vind ik persoonlijk de richtlijn zoals die is te vinden in de Bijbel, Micha 6:8: 'Er is jou, mens, gezegd wat goed is, je weet wat de Heer van je wil: niets anders dan recht te doen, trouw te betrachten, en nederig de weg te gaan van je God.'

#### **DE DRIE PUNTJES...**

Nu ben ik aangekomen bij de laatste onderdelen van mijn oratie, zeg maar de drie punten in de titel, of de puntjes op de i. Ik wil in dit deel de studenten bedenken aan wie ik onderwijs geef, dank zeggen aan bestuurders en collega's, en ten slotte dank zeggen aan kennissen, vrienden, familie.

Studenten van de Radboud Universiteit en van de Universiteit Twente: in principe geef ik met veel plezier onderwijs aan jullie. Vanwege het zeer specialistische karakter van mijn werk tref ik jullie relatief weinig. Daar waar ik wel onderwijs geef zal ik mijn best blijven doen om efficiënt kennis over te dragen op een wijze die 'real, relevant, and refreshing' is. Wat mij betreft kan dat heel goed in de vorm van hoorcolleges.

Vervolgens wil ik graag dank zeggen aan een heel aantal personen en instanties:

- ik dank in de eerste plaats de patiënten met neuro-oncologische aandoeningen heel hartelijk voor het beschikbaar stellen van informatie en materiaal voor onderzoeksdoeleinden; zij maken het mogelijk dat volgende generaties van patiënten met dergelijke aandoeningen beter af zijn;
- College van Bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen, Raad van Bestuur van het UMC St Radboud en leden van het Stichtingsbestuur: hartelijk dank voor het vertrouwen in mij gesteld;
- de KWF Kankerbestrijding dank ik voor de jarenlange, onmisbare ondersteuning van het neuro-oncologisch wetenschappelijk onderzoek in Nijmegen;
- de Pathologie- en 'Neuro'-collega's in den lande, in het bijzonder de collega's die deelnemen aan de landelijke werkgroep neuro-oncologie (LWNO), alsmede mijn collega's van Neurochirurgie, Neurologie, Radiotherapie, Medische oncologie, Radiologie, Nucleaire geneeskunde, Kindergeneeskunde, Endocrinologie, Oogheelkunde in het UMC St Radboud en de collega's van de multidisciplinaire neuro-oncologiewerkgroepen in UMC St Radboud en Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ): heel hartelijk dank voor de constructieve en stimulerende samenwerking;
- de collega's van het Heyendaal Forum dank ik voor het scheppen van de mogelijkheid om zo nu en dan in een vertrouwde omgeving met enige distantie te kijken naar eigen functioneren en naar het reilen en zeilen van het UMC St Radboud en van de gezondheidszorg in het algemeen;
- collega-(neuro)pathologen in den lande, in het bijzonder ook de deelnemers aan de 'coupeclub' Neuropathologie: heel hartelijk dank voor de zeer plezierige en opbouwende samenwerking;
- collega's van de afdeling Pathologie van het CWZ onder leiding van drs. Carla Wauters: hartelijk dank dat jullie me zo met open armen in jullie gelederen hebben opgenomen; ik werk nu een paar jaar een halve dag in de week in het CWZ en jullie hebben me in heel korte tijd het gevoel gegeven dat ik er echt bij hoor; fijn!
- collega's van de Pathologie in het UMC St Radboud, in de afgelopen decennia onder leiding van respectievelijk prof. Peter Vooys, prof. Dirk Ruiter en prof. Han van Krieken: ik prijs me gelukkig dat ik al bijna 25 jaar op zo'n goedlopende afdeling in een goede sfeer werkzaam mag zijn; Han, jou dank ik speciaal voor de steun en de mogelijkheden die je me geeft; Annelies, heel erg bedankt voor je jarenlange secretariële ondersteuning en voor de zeer aangename omgang;
- mijn collega-neuropathologen in Nijmegen, dat zijn mijn voorganger prof. Joop Sloof en mijn huidige collega's prof. Martin Lammens en dr. Benno Küsters: zeer bedankt voor de plezierige samenwerking; jullie zijn cruciaal geweest voor mijn ontwikkeling als neuropatholoog.

Ten slotte wil ik graag een heel aantal mensen 'uit de privé-sfeer' danken:

- buren en andere kennissen: bedankt voor de interesse, leuk dat jullie er zijn!
- kerkgenoten, jullie vormen mijn 'extended family'; ik beschouw het als een voorrecht zoveel 'broers en zussen' in Nijmegen en omstreken te mogen hebben;
- lieve familie, schoonfamilie en vrienden: hartelijk dank voor jullie belangstelling en steun!
- mijn geliefde zus Berber en broers Jan, Lolke en Jelle: jullie kennen me van jongs af aan; ik bewaar heel goede herinneringen aan onze jeugd; jullie hebben mij mee gevormd, bedankt!
- mijn lieve vader & moeder: heel hartelijk bedankt voor de liefde en geborgenheid die ik van jullie heb ontvangen; ik heb er een 'warm nest-gevoel' aan overgehouden, ook al hebben jullie het niet altijd gemakkelijk gehad; des te fijner dat jullie dit zo bewust kunnen meemaken;
- Michiel, Tessa, Marnix, Julia, mijn kinderen, mijn oogappeltjes; ik ben superblij met jullie en supertrots op jullie; ik hoop samen met jullie nog heel veel leuke dingen te doen, daar heb ik nu al zin in!
- Nanda, mijn vrouw, mijn liefste; hoe kan ik jou bedanken? Je bent voor mij een rots in de branding; ik prijs me elke dag gelukkig dat ik samen met jou mijn leven mag leiden; om het met een lied te zeggen: 'Als de dag van toen hou ik van jou; er is geen bewuster en oprechter trouw... en wat, wat er ook gebeuren mag, ik hou nog meer van jou dan toen die dag!'
- Ten slotte dank ik mijn hemelse God en Vader, van wie ik mij afhankelijk weet. Hij is mijn begin en mijn einde.

*Ik heb gezegd.*







